

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

267

Année 1904

N

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 24 Mars 1904, à 1 heure

Par **Georges DEVAUX**

DE

L'ICTÈRE ACHOLURIQUE

DANS LA

NÉPHRITE INTERSTITIELLE

Président : M. GILBERT, professeur.

Juges : MM. CHAUFFARD, VAQUEZ et RENON, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

26, rue Monsieur-le-Prince, 26

1904

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie.	P. POIRIER
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie.	CORNIL.
Operations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.	N...
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.	N....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	DEJERINE.
Clinique médicale.	CHANTEMESSE.
Maladies des enfants	HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	DIEULAFOY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DEBOVE.
Clinique des maladies du système nerveux.	LANDOUZY.
Clinique chirurgicale.	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique.	JOFFROY.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GAUCHER.
Clinique d'accouchements	RAYMOND.
Clinique gynécologique	TERRIER.
Clinique chirurgicale infantile	LE DENTU.
	TILLAX.
	BERGER.
	DE LAPERSONNE
	GUYON.
	BUDIN.
	PINARD.
	POZZI.
	KIRMISSON.
<i>Professeurs honoraires: MM. JACCOUD, FOURNIER, FARABEUF et DUPLAY</i>	

Agréés en exercice.

MM.			
ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE	THIERY
BESANCON	TOURETTE	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE	THOINOT
BROCA (Aug.)	GOUGET	MERY	VAQUEZ
BROCA (André)	GUIART	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY	WALTHER
CUNEO	JEANSELME	RENON	WIDAL
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef	
DUPRE	LEGREY	des trav. anat.)	

Le Secrétaire de la Faculté: M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de profonde reconnaissance.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de thérapeutique à la faculté de médecine

Médecin de l'hôpital Broussais

Chevalier de la Légion d'honneur

INTRODUCTION

Dans une première communication à la Société de Biologie (1), puis dans un article de la *Presse Médicale* (2), MM. GILBERT et HERSCHER ont attiré l'attention sur un syndrome observé dans la néphrite interstitielle : l'ictère acholurique.

M. le professeur GILBERT a bien voulu nous confier la mission d'étudier plus complètement cette forme d'ictère et, sur son conseil, nous en avons fait le sujet de cette thèse. Sous sa direction bienveillante, nous avons poursuivi ce travail, prenant pour base les cas observés dans son service et ceux que nous avons pu recueillir nous-même dans d'autres hôpitaux : nous sommes heureux de lui témoigner ici notre profonde gratitude et pour les conseils qu'il nous a prodigués et pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

1. GILBERT et HERSCHER. Surcoloration du sérum dans la néphrite interstitielle et dans la ligature expérimentale des uretères. Cholémie et ictère d'origine rénale. *Soc. de biol.* 12 avril 1902.

2. GILBERT et HERSCHER. Les ictères acholuriques. *Presse Méd.* n 60, 29 juillet 1903.

Nous devons aussi nos meilleurs remerciements à M. le D^r HERSCHER pour la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli : il a été notre guide de chaque jour et il a bien voulu pratiquer pour nous le dosage des pigments biliaires dans le sérum des malades dont nous publions les observations, ce qui nous a permis de préciser l'intensité de la cholémie au cours de la néphrite interstitielle.

Avant de commencer ce travail, nous ne saurions manquer à notre devoir en adressant à nos maîtres de la Faculté et des hôpitaux l'hommage de notre respectueuse reconnaissance. M. le docteur CHEVALIER, à l'Hôtel-Dieu, et le regretté M. DELPEUCH, à Cochin, ont dirigé nos premiers pas. M. le docteur SCHWARTZ, à l'hôpital Cochin, nous enseigna les premiers principes de chirurgie, nous ne saurions oublier l'amitié qu'il nous a toujours témoignée. A M. le docteur PETIT, médecin de la Pitié, nous sommes reconnaissant de ses leçons d'auscultation cardiaque.

Que M. le professeur RAYMOND, médecin de la Salpêtrière, veuille bien recevoir l'hommage de notre profonde gratitude pour ses excellentes cliniques de maladies nerveuses et l'affection qu'il nous a portée.

M. le professeur BUDIN nous enseigna l'art des accouchements et le docteur COMBY nous initia aux difficultés de la clinique infantile. Nous les remercions vivement de leur dévouement.

Nous ne devons pas oublier nos amis HECHEMANN, LAGRIVE et MONORY, qui nous ont aidé en nous indiquant des malades dans leurs services respectifs.

CHAPITRE I

DE L'ICTÈRE ACHOLURIQUE EN GÉNÉRAL.

Avant d'entrer en plein cœur de notre sujet et de parler de l'ictère acholurique observé au cours de la néphrite interstitielle, il est nécessaire de bien s'entendre sur la manière dont MM. Gilbert et Herscher conçoivent ce terme : *ictère acholurique* (1). A l'état normal, il existe dans le sérum humain, ainsi que dans celui de divers animaux, des pigments biliaires, peu abondants, il est vrai, mais qui suffisent cependant pour lui donner sa teinte jaune. Dans l'urine, on trouve du chromogène de l'urobiline et la peau n'est pas sans présenter un légère teinte jaunâtre ; c'est ce que MM. Gilbert et Herscher ont nommé *l'ictère acholurique physiologique*. Au cours de certains états pathologiques, la quantité des pigments biliaires contenus dans le sérum est susceptible d'augmenter sans qu'il en passe dans l'urine

1. *Les ictères acholuriques*, MM. GILBERT et HERSCHER. *Presse Méd.* n° 60, 29 juillet 1903.

on se trouve en présence, à ce moment, d'un ictère, caractérisé par la coloration plus accusée de la peau, par une cholémie ordinairement moyenne et par l'absence de pigments biliaires dans l'urine, remplacés le plus souvent par de l'urobiline. Voilà *l'ictère acholurique pathologique* ; quelle place occupe-t-il dans la classification des ictères ?

Dans un traité de médecine, ceux-ci sont divisés en deux grandes classes : l'ictère biliphéique et l'ictère hémaphéique. Dans les deux cas, on a un syndrome ictère, caractérisé par la teinte des téguments, occasionnée par la pénétration dans la circulation et dans les tissus de pigments biliaires, par la présence dans le sérum et dans l'urine de ces pigments ; mais, dans le premier cas, il y a résorption de pigments biliaires vrais, donnant une réaction positive de Gmelin ; dans l'autre cas, les pigments biliaires sont modifiés et ne donnent pas le Gmelin ; dans l'urine, l'acide nitrique fait naître une teinte acajou.

Or, MM. Gilbert et Herscher ont démontré (1) que l'ictère hémaphéique est la conséquence d'une cholémie légère, produisant un ictère ordinaire, mais léger et fruste, et entraînant le passage d'urobiline dans l'urine, qui est en outre raréfiée. La réaction de Gmelin dans le sérum est constante, mais légère, disent-ils, et la coloration brun-acajou produite par l'acide nitrique dans les urines est due à leur concentration, jointe à

1. GILBERT et HERSCHER *L'ictère hémaphéique Presse Méd.* 1902, 27 décembre et thèse d'AUBIN, Paris, juin 1903.

l'urobilinurie, conséquence de la cholémie. En somme, tous les ictères sont biliphéiques, étant causés par le passage dans le sérum sanguin et dans les téguments de pigments biliaires vrais. Or, l'urine tantôt contiendra de ces pigments, tantôt n'en contiendra pas ; il est donc plus rationnel de dire, avec MM. Gilbert et Herscher : les ictères sont *choluriques* ou *acholuriques*.

Les premiers, *ictères choluriques*, sont tous les ictères compris sous le nom de « biliphéiques ». Ils ont tous les caractères des ictères ordinaires, ils sont le plus souvent intenses et leur grand caractère est d'être accompagnés de présence de pigments dans les urines, car l'acide nitrique produit une réaction de Gmelin positive.

Etudions maintenant *l'ictère acholurique* qui nous intéresse davantage. C'est un syndrome, dont on reconnaîtra l'existence en étudiant les caractères du sérum, des téguments et des urines. Le sérum sanguin est moins coloré que dans l'ictère cholurique, mais cependant plus qu'à l'état normal, sa couleur est jaune vert plus foncée. Examiné au spectroscope, il produit un obscurcissement de la partie droite du spectre, par suite de sa teinte jaune, toutes les solutions jaunes ou rouges occasionnant un pareil effacement. La réaction de Gmelin est positive, nous en donnerons la technique plus loin. Du côté des téguments, on constate un ictère léger et fruste, quelquefois du subictère, les muqueuses et les conjonctives restant presque toujours indemnes. Le teint est quelquefois jaunâtre, quelquefois simplement mat. Cette xanthodermie, d'ordinaire marquée à la

face, peut passer inaperçue et manquer totalement ; elle n'est pas toujours proportionnelle à la cholémie. Souvent aussi, elle est limitée à certaines régions, comme la paume des mains, la plante des pieds, les sillons naso-labiaux. Fréquemment, cet ictère s'accompagne de pigmentations et de mélanodermies. Ce sont des grains de beauté, des éphélides, etc (1)... Les mélanodermies et le xanthélasma exigent des ictères d'assez longue durée. On peut encore trouver des angiomes capillaires ou artériels (2).

Les caractères que nous venons d'étudier brièvement se rapportent aussi bien aux deux grandes classes d'ictère, les urines vont les différencier et ce sont encore elles qui nous permettront de faire une classification des différents ictères acholuriques.

La réaction de Gmelin est négative, de même que d'autres plus sensibles, comme celle de Salkowski : il n'y a pas de pigments biliaires dans l'urine. Quelquefois cette acholurie est complète : il n'y a ni pigments biliaires, ni sels biliaires, ni même urobiline. D'une façon générale, les pigments font défaut, mais assez souvent on trouve de l'urobiline et des sels biliaires ; ces derniers, il est vrai, en assez petite quantité, car la réaction de Pettenkofer est insuffisante et il faut pratiquer celle de Hay, beaucoup plus sensible. Cependant,

1. GILBERT ET LEREBoullet. Les mélanodermies d'origine biliaire. *Soc. méd. des hôp.* 2 mai 1902.

2. GILBERT ET HERSCHER. Des nævi artériels et capillaires dans les maladies du foie et des voies biliaires. *Soc. de biol.* 6 fév. 1903.

il ne faudrait pas croire que, pendant toute la durée d'un ictère acholurique, il y ait absence complète de pigments biliaires dans les urines ; il n'est pas rare, en effet, de voir l'ictère devenir cholurique, par intervalles, et ce fait est facilement compréhensible, comme nous le montrerons tout à l'heure, à la fin de ce chapitre, en prouvant une fois de plus la vérité de cet adage :

Non fecit natura saltus.

En résumé, il y a acholurie, mais la cholurie est remplacée par l'urobilinurie ; ici, nous allons faire un court résumé des travaux de MM. Gilbert et Herscher (1) d'après qui l'urobiline est formée aux dépens des pigments biliaires contenus dans le sérum sanguin. C'est le rein qui va opérer cette modification. Par des phénomènes de réduction et d'hydratation, il transforme les pigments biliaires peu diffusibles et par suite difficilement éliminables en urobiline ou hydrobilirubine, qui, du fait de sa grande diffusibilité, passe facilement dans l'urine.

L'intensité de l'urobilinurie est en rapport avec celle de la cholémie ; en effet, plus celle-ci est marquée et plus est grande la quantité de l'urobiline dans l'urine, cela découle bien de ce que nous avons dit, plus il y a de pigments dans le sérum, plus le rein doit en transformer en urobiline. On voit déjà, en ce moment, comment l'ictère acholurique pourra dans certains

1. GILBERT ET HERSCHER, Origine rénale de l'urobiline. *Soc. de biol.* 28 juin 1902.

M. HERSCHER, Origine rénale de l'urobiline. *Thèse, Paris* 1902.

cas, devenir cholurique, le rein, pour différentes causes, ne pouvant plus continuer cette transformation, laissera passer dans l'urine les pigments biliaires du sérum sans leur faire subir aucune modification, soit en totalité soit partiellement. Les procédés de recherches de l'urobiline seront discutés quand nous en reparlerons à propos de la néphrite interstitielle.

Tels sont les caractères qui nous permettent de différencier les ictères acholuriques des ictères choluriques. Nous avons dit que les urines nous serviraient encore à classer les différents ictères acholuriques : c'est sur leur quantité que nous allons baser cette classification, d'après MM. Gilbert et Herscher.

Ces auteurs admettent trois formes cliniques d'ictère acholurique : dans le premier cas, la quantité d'urine est normale ; dans les deux autres, elle est augmentée ou diminuée. Nous allons étudier brièvement les deux classes d'ictères avec urines normales et diminuées, la troisième étant traitée dans les chapitres suivants.

L'ictère acholurique avec diurèse normale se rencontre dans la cholémie simple familiale (1), dans l'ictère chronique simple (2) où l'on observe souvent des intervalles de cholurie et parfois dans la cirrhose biliaire. La quantité d'urine est normale, le sérum sanguin donne la réaction de Gmelin, il y a du *subictère*

1. GILBERT ET LEREBoullet. *La cholémie simple familiale* *Gazette hebdomadaire*, 1902, septembre.

2. GILBERT ET LEREBoullet. *Contribution à l'étude des angio-cholites chroniques simples*. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1903.

et les conjonctives présentent même une teinte jaune. Il y a urobilinurie.

La deuxième classe comprend l'ictère acholurique avec oligurie, c'est-à-dire l'ictère avec urines rares. C'est l'ancien ictère hémaphéique ; nous n'entrerons pas dans le détail de la description de cet ictère, il suffit de se reporter à l'article de MM. Gilbert et Herscher (1) et à la thèse qu'ils ont inspirée à notre ami Aubin (2).

La troisième classe comprend l'ictère acholurique avec polyurie, qui va faire le sujet des chapitres suivants.

En résumé, nous voyons que ces trois classes d'ictère représentent un seul et même ictère acholurique, dont les caractères ne diffèrent que par la concentration, la dilution ou la quantité normale des urines. En effet, les différents ictères acholuriques peuvent rentrer les uns dans les autres. Concentrons les urines de la néphrite interstitielle, nous arriverons à l'ictère de la cholémie familiale ; en concentrant davantage, nous avons l'ictère hémaphéique. De même, en diluant les urines hypercolorées de l'ictère hémaphéique, nous aurons les urines pâles de la néphrite interstitielle, après avoir passé par celles de la cholémie familiale.

Pour avoir une vue d'ensemble sur les ictères, on peut dire : Il existe à l'état normal un ictère acholurique, très léger, caractérisé par la présence d'une faible

1. GILBERT et HERSCHER. L'ictère hémaphéique, *Presse. méd.* 1902, 27 déc.

2. Sur la nature de l'ictère hémaphéique. AUBIN. *Thèse, Paris*, juin 1903.

quantité de pigments biliaires dans le sérum, donnant naissance au chromogène de l'urobiline et produisant la teinte jaune normale de la peau, qui approche plus ou moins de la teinte blanche, mais ne l'atteint jamais. L'intensité de la cholémie, qui est faible dans cet *ictère acholurique physiologique*, est susceptible d'augmenter : on a alors un *ictère acholurique pathologique*, caractérisé par la présence d'une plus grande quantité de pigments biliaires dans le sérum, l'apparition de l'urobiline dans l'urine et souvent par l'existence des phénomènes colorés du côté des téguments. Supposons que la quantité des pigments augmente encore dans le sérum sanguin, alors le rein, qui les transformait en urobiline, quand ils n'étaient pas trop abondants, ne pourra plus opérer cette transformation ; étant surchargé de travail, il perd ses pouvoirs réducteur et hydratant et les pigments biliaires vont passer tels quels dans l'urine. *L'ictère cholurique* est alors constitué. Tant que la cholémie reste modérée, tous les pigments du sérum sont transformés en urobiline, l'ictère est acholurique ; si cette cholémie augmente, une partie des pigments est transformée, l'autre passe dans l'urine ; si elle augmente encore, il n'y a plus du tout d'urobiline, il n'existe plus que des pigments biliaires non modifiés dans l'urine. Mais alors, si la cholémie diminue pour une cause quelconque, par suite du traitement, par exemple, l'ictère cholurique va redevenir acholurique et on pourra ainsi observer des alternatives de cholurie et d'acholurie.

La conclusion de ce chapitre est donc : l'ictère est

un, résultant de la résorption des pigments biliaires normaux, il est donc biliphéique.

Cet ictère, partant de son plus faible degré, où il est acholurique physiologique, en devenant plus intense, passe par les trois formes cliniques, où il est acholurique pathologique, et devient cholurique à son plus haut degré. Ces diverses formes de l'ictère dépendent au point de vue de leur différenciation, de deux choses : de l'intensité de la cholémie et des phénomènes concomitants urinaires. Nous avons vu que des transformations peuvent se produire dans le cours d'une même affection, cependant ces phénomènes sont toujours passagers et l'ictère, selon la maladie qui l'occasionne, garde des caractères bien distincts.

Nous pouvons donc, dès maintenant, connaissant la place qu'il occupe dans la classification, passer à l'étude de l'ictère acholurique dans la néphrite interstitielle.

CHAPITRE II

L'ICTÈRE ACHOLURIQUE DE LA NÉPHRITE INTERSTITIELLE.

Nous diviserons ce chapitre en trois parties, étudiant successivement les caractères de cet ictère au point de vue du sérum, de l'urine, des téguments. Auparavant nous devons dire que l'ictère acholurique n'est pas constant dans la néphrite interstitielle, mais qu'il y est très fréquent. MM. Gilbert et Herscher ont publié les résultats d'une statistique (1); ils ont constaté, sur 32 malades examinés, 27 fois une hypercoloration du sérum, dans les autres cas, le sérum présentait sa coloration normale, 21 fois il y avait une réaction de Gmelin assez accusée. Depuis, ils ont presque toujours noté un accroissement marqué de la teinte du sérum.

Dans nos recherches personnelles, nous avons tou-

1. GILBERT ET HERSCHER. « Surcoloration du sérum dans la néphrite interstitielle et dans la ligature expérimentale des uretères : cholémie et ictère d'origine rénale ». *Société de Biologie*, 1902, 12 avril.

jours reconnu l'existence de la cholémie, quelquefois légère, il est vrai, mais cependant réelle. Il est un fait à noter, c'est que l'intensité de la cholémie est généralement en raison inverse de la quantité d'albumine trouvée dans l'urine. Aussi est-ce dans la néphrite interstitielle liée à l'artério-sclérose, où l'albumine est en faible quantité, que la cholémie est le plus net. Dès maintenant, nous dirons aussi que dans la néphrite parenchymateuse, on n'observe pas l'ictère acholurique.

1° *Sérum*. — Pour examiner le sérum d'un malade atteint de néphrite interstitielle, il suffit de recueillir du sang par piqûre au doigt, saignée ou ventouse scarifiée. Après centrifugation ou repos de 24 heures, on prélève à l'aide d'une pipette le sérum exsudé. Placé dans des tubes mesurant un centimètre de diamètre, ce sérum présente de l'hypercoloration, due à la présence de pigments biliaires, comme nous allons le voir. Dans certains cas, la cholémie peut être très marquée, d'ordinaire, elle est modérée : le sérum présente une couleur jaune vert moyennement foncée. Il faut avoir soin d'obtenir un sérum ne contenant pas d'hémoglobine, ou seulement une faible proportion, car la teinte rouge communiquée par cette dernière masque l'hypercoloration et, si elle est en grande quantité, nuit aux réactions postérieures. Au spectroscope, l'hypercoloration produit un obscurcissement net des rayons violet, indigo et bleu.

Enfin, avec l'hypercoloration et l'obscurcissement spectral, nous obtenons la réaction de Gmelin, affir-

mant la présence de pigments biliaires et expliquant les deux premiers phénomènes. Cependant, dans le sérum, cette réaction offre quelques particularités ; en effet, d'après Gmelin, c'est l'ensemble et la succession des teintes qui sont caractéristiques de la bilirubine ; dans une urine bilieuse, la réaction est caractérisée par le changement de coloration que prend le liquide quand on verse peu à peu et en agitant de l'acide nitrique nitreux. Si on fait arriver en contact, lentement et sans agiter, l'urine et l'acide nitrique, on constate alors des anneaux colorés se superposant, du jaune au vert, en passant par le rouge, le bleu et le violet. Dans un milieu albumineux, la réaction est différente : comme l'ont bien démontré MM. Gilbert, Herscher et Posternak, si on dépose du sérum sanguin sur de l'acide nitrique, l'albumine se coagule progressivement de bas en haut ; le caillot jaunit à la partie inférieure, oxydé par l'acide nitrique, puis apparaît au-dessus du jaune, un petit anneau de coloration bleuâtre à reflet violet. Il n'y a donc plus une série d'anneaux colorés, mais bien un seul. Dans quelques cas cependant, quand il y a une cholémie intense, on peut observer encore la série des anneaux colorés, mais ce phénomène est rare. Il a été prouvé (1) que cet anneau bleu observé était bien dû à la présence de bilirubine dans le sérum, il s'agissait donc bien de la réaction de Gmelin.

1. GILBERT, HERSCHER et POSTERNAK. Sur la valeur de l'anneau bleu que produit dans certains sérums le réactif de Gmelin. *Soc. de biol.* 9 mai 1903.

Se basant sur cette réaction, MM. Gilbert, Herscher et Posternak ont établi un procédé de dosage de la bilirubine ou *cholémimétrie*.

Nous allons exposer leur méthode qui nous a permis de déterminer l'intensité de la cholémie observée dans la néphrite interstitielle.

Dans un sérum albumineux artificiel, on n'obtiendra la réaction de Gmelin, que si on y a ajouté une certaine quantité de bilirubine et l'apparition de l'anneau bleu correspondra toujours à cette même quantité de bilirubine. Ce sera la *réaction limite*. D'autre part, si on dilue progressivement un sérum artificiel auquel on aura mêlé une forte quantité de bilirubine, on verra la réaction de Gmelin diminuer d'intensité, arriver à l'anneau bleu très léger que nous avons appelé la *réaction limite*, puis devenir négative.

Sous une épaisseur d'un centimètre, la solution de biliburine à 1/350.000, solution très faible, présente une nuance jaunâtre très légère et ne donne pas la réaction. Il faut aller jusqu'à 1/55.000, pour obtenir une ombre légère, visible seulement par comparaison. Enfin à 1/40.000, l'anneau bleu devient visible, quoique encore léger. A cette concentration le reflet est violet.

Ce degré de concentration constitue pour MM. Gilbert, Herscher et Posternak la limite de la sensibilité de la réaction de Gmelin. De 1/11.000 à 1/7.000, l'acide nitrique donne un liseré bleu avec reflet verdâtre. C'est la réaction que M. Hayem avait décrite. De 1/7.000 à 1/3.500, on trouve deux anneaux bleu et vert,

accolés l'un à l'autre et mesurant ensemble 1 millimètre à 1 millimètre 1/2 de hauteur. Enfin, à 1/3.500 et au-dessus, apparaissent, en plus, les anneaux violet et rose.

On voit, dès maintenant, qu'il est facile de doser la quantité de bilirubine contenue dans un sérum. En effet, l'apparition de l'anneau bleu limite correspond, comme nous l'avons dit, à une concentration de 1/40.000. Connaissant la proportion de sérum artificiel et de sérum à doser dans le mélange, on pourra déterminer la proportion de bilirubine. De plus ce procédé de dosage qui est simple, est très fidèle, car souvent le sérum contient de l'hémoglobine qui vient par sa teinte rouge, masquer la couleur plus ou moins foncée du sérum, empêchant par cela même de baser sur la colorimétrie un procédé de dosage. Il suffit ici simplement que la concentration du sérum en bilirubine dépasse 1/40.000.

Indiquons maintenant la manière de procéder : Il faut avoir à sa disposition : 1° des tubes cylindriques à fond plat de un centimètre de diamètre, que l'on place sur un support ; 2° une pipette S N de 1 c. c. 1/2 divisée en vingtièmes de centimètre cube ; 3° une pipette S A de 2 centimètres cubes, graduée au quart de centimètre cube ; 4° une pipette R N, à extrémité effilée, permettant de mesurer approximativement 0 c.c. 25. Comme réactifs, il faut de l'acide nitrique nitreux dont voici la formule :

Acide nitrique pur à 36°	200 cent. cubes
Eau distillée	100 id.
Nitrite de soude	0 gr. 06.

contenu dans un flacon soigneusement bouché ; 2° du sérum artificiel composé de blancs d'œufs additionnés d'un volume d'eau salée physiologique, battus et laissés au repos vingt-quatre heures. Les membranes adhèrent au verre, le liquide décanté est additionné de soude caustique dans la proportion de 0,5 p. 100. Ce liquide est incolore sous l'épaisseur d'un centimètre. Il doit être conservé au frais et autant que possible ne servir plus d'un mois.

Ceci posé, on verse dans chaque tube, à l'aide de la pipette SA, exactement 0 c.c. 5 de sérum artificiel. Avec la pipette SN, on ajoute dans les différents tubes des quantités successivement croissantes de sérum à doser : une division (représentant 1/20 de cent. cube) dans le premier tube, deux dans le second, etc, et on agite ces différents mélanges composés d'une même quantité de sérum artificiel et de quantités variables de sérum à doser. Ensuite, avec la pipette RN, on dépose au fond des tubes 1/4 de cent. cube de réactif de Gmelin. Immédiatement il y a coagulation de l'albumine du sérum et l'acide monte dans chaque tube. On laisse reposer pendant une demi-heure, puis on examine en plein jour, à l'abri des rayons directs du soleil, le dos à la lumière, en regardant les tubes sous un angle de 45 degrés. On commence par les premiers tubes où la concentration est la plus faible, puis, en suivant, on

arrive sur un tube dans lequel apparaît un anneau bleu léger, mais net, les tubes suivants présentant une réaction plus intense.

Dans le tube où on a trouvé l'anneau bleu léger, qui est la réaction limite, la concentration est donc de $1/40.000$. La teneur en bilirubine du sérum initial se calcule par l'équation :

$$x = \frac{10 + a}{a} \chi$$

χ représente justement cette concentration limite ou $1/40.000$ et a le nombre de divisions ou vingtièmes de centimètre cube du sérum à doser ajoutés dans le tube limite. Supposons $a = 5$ divisions, on a

$$x = \frac{10 + 5}{5} \cdot \frac{1}{40.000} = \frac{1}{13.333}$$

Quand la première réaction obtenue est trop intense, on fait la moyenne entre l' x de ce tube et l' x du précédent.

On comprend que, dans les cas de cholémie intense, la réaction se ferait déjà dans le premier tube avec une division du sérum; alors il faudra ajouter cette division de sérum hypercoloré à une plus grande quantité de sérum artificiel. Pour les sérums peu colorés, il n'est pas nécessaire de commencer par le premier tube, un peu d'habitude fera dire vers quel tube la réaction apparaîtra, et on évitera ainsi des tâtonnements. Ce qu'il faut pour être bien fixé, c'est trois tubes où la réaction est inférieure, égale et supérieure à la limite. On voit aussi que, pour aller plus vite, on peut ne pas s'astreindre à augmenter d'une division à

chaque tube et qu'il est possible d'arriver rapidement aux tubes donnant la réaction.

Telle est la méthode qui nous a permis de doser les pigments biliaires dans le sérum. Nous avons obtenu des résultats positifs dans les dix observations que nous avons recueillies, les voici :

1/24.600.	1/20.000.
1/25.700.	1/17.800.
1/9.200.	1/23.350.
1/35.000.	1/20.000.
1/20.000.	1/17.760.

En résumé, nous voyons que les deux extrêmes sont 1/9.200 et 1/35.000 ; en dehors d'eux, la proportion de bilirubine varie très peu autour du chiffre 1/21.000 que l'on peut considérer comme la moyenne de la cholémie dans la néphrite interstitielle.

2° *Urines*. — Ce sont les urines caractéristiques de la néphrite interstitielle ; elles sont abondantes, surtout la nuit, où il y a aussi pollakiurie ; leur quantité, qui est leur caractère capital, varie entre deux et quatre litres, ne dépassant ce chiffre que très rarement. Cette polyurie nous permettra de distinguer l'ictère dont nous nous occupons. Les urines sont transparentes, d'une pâleur remarquable et n'abandonnant aucun dépôt ; elles moussent très légèrement. Leur densité est abaissée, variant entre 1007 et 1010 ; la réaction est acide. Si on verse de l'acide nitrique nitreux, on n'obtient pas les anneaux de Gmelin, il n'y a donc pas de pigments biliaires ; l'ictère est acholurique. L'acide

azotique fait apparaître un précipité albumineux qui n'est jamais en flocons ; on obtient une opalescence qui peut ne se produire qu'au bout de quelques minutes. Ce précipité albumineux peut même faire très souvent défaut et il est des néphrites chroniques évoluant très lentement, liées à l'artério-sclérose, qui ne présentent de l'albumine que par moments. D'ailleurs, le taux de l'albumine excrétée est faible, souvent inférieur à 50 centigrammes, dépassant rarement deux grammes par vingt-quatre heures. La présence de l'urohématine (coloration rose après addition d'acide nitrique) est plus constante ; jointe aux autres symptômes, c'est un bon signe de néphrite interstitielle. L'urée est en quantité normale, enfin la perméabilité rénale est diminuée. La quantité d'urobiline trouvée dans l'urine est variable, tantôt très grande, tantôt moyenne, parfois enfin nulle.

Pour rechercher la présence de cette urobiline, on peut employer le spectroscope ; en examinant directement l'urine, l'urobiline qui se trouve en solution acide présente une bande d'absorption à l'union du bleu et du vert et plus exactement entre les lignes *b* et *F* de Fraunhofer. Dans la néphrite interstitielle où les urines sont abondantes, il faudrait, pour bien faire, ramener les urines à leur taux normal, par évaporation ; mais cette opération peut modifier l'urobiline et la rendre méconnaissable.

Il est préférable d'employer un autre procédé, indiqué par Riva : On agite dans un verre de l'urine et de l'alcool amylique en quantités égales, on décante, après avoir laissé reposer, l'alcool amylique, de den-

sité inférieure à celle de l'urine. On verse alors quelques gouttes de chlorure de zinc ammoniacal sur l'alcool amylique décanté et on agite. Le chlorure de zinc employé est à 1/3, neutralisé par la soude et additionné de quelques gouttes d'ammoniaque. Si l'urine renferme de l'urobiline, on obtient une jolie fluorescence verte. Examiné au spectroscope, ce liquide fluorescent présente une raie un peu plus à gauche que celle observée dans l'urine acide. Ce procédé a l'avantage de ne pas exiger la concentration ou la dilution des urines ; en effet, il suffit de traiter la même quantité d'urine, dans tous les cas, avec des proportions d'alcool amylique différentes, suivant qu'il y a émission d'urine inférieure ou supérieure au taux normal.

MM. Gilbert et Herscher, dans la recherche de l'urobiline urinaire au cours de la néphrite interstitielle, ont obtenu des résultats variables. Il y avait tantôt quantité faible, tantôt proportion marquée ; dans quelques cas même, ils ont constaté l'absence absolue d'urobiline malgré des cholémies assez intenses. De même pour nous, dont les observations personnelles ont donné des résultats différents. Voici ces résultats :

1/24.600.		beaucoup d'urobiline.
1/25.700.		pas d'urobiline.
1/9.200.		urobilinurie moyenne.
1/35.000.		pas d'urobiline.
1/20.000.		urobilinurie moyenne.
1/20.000.		traces d'urobiline.
1/17.800.		peu d'urobiline.
1/23.350.		pas d'urobiline.
1/20.000.		un peu d'urobiline.

Enfin, l'urine de la néphrite interstitielle renferme souvent des sels biliaires, facilement décelés par la réaction de Hay, plus sensible que celle de Pettenkofer.

3° *Téguments*. — Il nous reste maintenant à étudier les caractères des téguments. Ceux-ci peuvent ne pas être modifiés du tout, mais, le plus souvent, on observe une légère teinte jaune ; quelquefois, celle-ci prend un aspect très spécial sur lequel nous allons revenir, nous voulons parler de *l'ictère pâle* ; dans des cas assez rares seulement, on trouvera les grandes pigmentations et les mélanodermies. Comme nous l'avons dit dans le premier chapitre, les xanthodermies ne sont pas directement proportionnelles à la cholémie.

Cependant, quelquefois on peut observer un ictère réel, un teint jaune foncé, surtout marqué à la paume des mains et au niveau les sillons naso-labiaux. Dans des cas très intenses, la peau est très colorée et les conjonctives même sont légèrement jaunes. Nous avons pu remarquer aussi des pigmentations, comme chez le malade de l'observation VI, par exemple, qui est porteur de taches pigmentaires, de grains de beauté, etc. La xanthodermie peut manquer complètement, même dans des cas de cholémie intense. Quelquefois il y a association de mélanodermies, résultant de la transformation des pigments biliaires en mélanine au niveau de l'épiderme (1). On trouve alors des *nœvi*

1. GILBERT ET LEREBoullet: « Les mélanodermies d'origine biliaire. » *Société méd. des hôpitaux*, 1903, 2 mai et Michel, Thèse, Paris, 1902.

pigmentaires ou grains de beauté, du lentigo, des taches biliaires, le masque biliaire, enfin une pigmentation marquée du dos des mains. Ces mélanodermies exigent des cholémies d'assez longue durée, de même pour le xanthélasma qui est le plus souvent le xanthélasma plan des paupières et rarement du xanthélasma tubéreux généralisé. Quelquefois aussi, on peut trouver des nœvi artériels et capillaires qu'avec M. Bouchard, MM. Gilbert et Herscher ont étudiés dans les maladies du foie et des voies biliaires.

Mais ce que l'on observe de plus particulier c'est un *ictère pâle*, ressemblant beaucoup à la teinte jaune paille du cancer. Les malades atteints de néphrite interstitielle ont souvent un visage bouffi et pâle avec prédominance d'œdème au niveau des paupières ; mais si on examine avec un peu d'attention, on s'aperçoit que, parfois, la peau n'est pas seulement pâle, et qu'elle présente une teinte ictérique particulière. C'est une coloration jaune pâle et mate, semblable à celle observée dans le cancer. Les conjonctives sont le plus souvent indemnes, ce n'est que, rarement, et dans de grandes cholémies, qu'on observe à leur niveau une teinte ictérique.

4° *Symptômes accessoires.* — Il est deux autres phénomènes observés dans la néphrite interstitielle, dont la cause, encore inconnue, pourrait bien être sous la dépendance de l'ictère acholurique ; nous voulons parler des démangeaisons et du phénomène de la chair de poule. En effet, on sait qu'il existe un prurit

ictérique, parfois intense, s'accompagnant de sécheresse et de desquamation de la peau. De même, quand on découvre le malade, on voit, sous l'influence du froid, apparaître ce qu'on appelle la chair de poule. On sait que ce sont là des manifestations de l'ictère, occasionnées par le dépôt dans les téguments de sels biliaires. Peut-être, les mêmes phénomènes se passent-ils pour l'ictère acholurique, mais jusqu'ici, il ne nous est permis de faire que des hypothèses, ces points n'ayant pas encore été suffisamment éclaircis.

L'ictère acholurique de la néphrite interstitielle est essentiellement chronique, comme l'affection qui l'engendre. Il s'accuse avec les progrès de la maladie et son intensité varie proportionnellement à celle de la néphrite. Aussi les transformations dont nous avons déjà parlé, à propos de la dilution et de la concentration des urines, peuvent-elles se produire dans le cours d'une néphrite, sous l'influence de causes agissant sur la maladie. On a pu voir ainsi des urines de néphrite interstitielle devenir normales comme quantité ou même arriver, par suite d'une forte raréfaction, à l'aspect hémaphéique donnant alors la réaction brunacajou de Gubler,

CHAPITRE III

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'ICTÈRE ACHOLURIQUE DE LA NÉPHRITE INTERSTITIELLE

La connaissance du syndrome ictère acholurique dans la néphrite interstitielle n'a pas seulement un intérêt théorique, elle peut avoir une certaine importance diagnostique et permettre d'affirmer l'existence d'une néphrite interstitielle, alors qu'un premier examen aurait fait penser à un cancer. Les malades atteints de néphrite interstitielle avec ictère sont déjà dans une période avancée de leur maladie ; sous l'influence d'un régime lacté insuffisant et de l'intoxication urémique, ils ont fait de l'anémie, ils ont maigri et sont cachectisés. C'est alors que la teinte jaune pâle apparaît sur leur visage, rappelant la teinte jaune paille du cancer. Ce teint caractéristique attire immédiatement l'attention et le clini-

cien dirige ses recherches de ce côté ; en effet, les malades en ont beaucoup de caractères : ils ont l'âge, l'émaciation et la coloration, quelquefois les œdèmes, l'amaigrissement, l'absence d'albumine, enfin tous les signes de la cachexie cancéreuse. On cherche alors à découvrir le cancer que l'on soupçonne et, comme on ne trouve pas de tumeur, on fait le diagnostic de cancer latent. C'est surtout dans les formes d'urémie gastro-intestinale, que l'erreur est encore plus facile ; on prend la néphrite interstitielle pour un cancer de l'estomac.

Nous avons entendu le professeur Gilbert raconter qu'il avait vu commettre une erreur de ce genre dans son service chez une femme dont le visage présentait une remarquable teinte jaune pâle ; on avait cru à un cancer de l'utérus, alors qu'il s'agissait d'une néphrite interstitielle. Cette grossière erreur peut être facilement évitée ; il suffit simplement d'être prévenu et de savoir que la néphrite interstitielle peut, par l'ictère qu'elle engendre, présenter les apparences d'un carcinome.

Simplement averti, on recherchera les différents signes de la néphrite que l'on trouvera facilement, à l'inverse de ceux du cancer. L'examen du sérum, souvent celui de sa seule coloration, trancheront le diagnostic. MM. Gilbert et Herscher (1) ont en effet montré que le sérum sanguin peut subir des modifications de coloration, sous l'influence de certaines maladies ;

1. GILBERT ET HERSCHER. Sur la diminution de coloration du sérum sanguin. *Soc. de biol.*, 23 nov. 1901.

ainsi, dans le *cancer* et surtout dans la tuberculose, le sérum est hypoteinté, tandis que dans la néphrite interstitielle, nous trouvons une hypercoloration.

Enfin la réaction de Gmelin dans le sérum, suivant le mode opératoire que nous avons indiqué, viendra écarter les doutes et établir un bon diagnostic.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE DE L'ICTÈRE ACHOLURIQUE DANS LA NÉPHRITE INTERSTITIELLE.

Nous venons de voir de quelle importance est la connaissance du syndrome ictère acholurique dans la néphrite interstitielle. Mais si ces faits cliniques sont réels, si aucun doute ne peut être émis à leur sujet, leur pathogénie, au contraire, est obscure encore. Nous allons cependant chercher à résoudre cette question.

Comment allons nous expliquer l'existence de l'ictère acholurique dans la néphrite interstitielle? La cholémie reconnaît-elle pour cause un trouble fonctionnel du foie, une altération de cet organe due à l'action des poisons urémiques et produisant une résorption d'une quantité de bile plus grande qu'à l'état normal? Ou bien, par suite de l'imperméabilité rénale, cet ictère n'est il pas occasionné par la rétention dans l'organisme des pigments biliaires existant normalement dans le sérum, mais s'éliminant facilement à l'état physiologique sous forme de chromogène de l'urobiline? Est-ce le foie ou est-ce le rein qui doit être incriminé?

Telle est la question qui se pose et à laquelle nous allons chercher à répondre. Deux théories se trouvent donc en présence pour expliquer cette pathogénie : la théorie hépatique et la théorie rénale. Commençons par la théorie hépatique et voyons sur quelles considérations elle peut être basée.

Théorie hépatique. — L'ictère acholurique peut être produit au cours de la néphrite interstitielle pour deux raisons : par suite de lésions du foie ou bien à cause d'un trouble fonctionnel de cet organe. Divers auteurs, Hanot et M. Gaume, MM. Bernard et Bigard ont décrit des lésions hépatiques au cours des néphrites, mais ces lésions ne sont pas constantes ; MM. Gilbert, Herscher et Lereboullet ont examiné histologiquement des foies de malades urémiques, dont deux étaient franchement ictériques, et ils leur ont trouvé une structure normale. D'autre part, ces lésions hépatiques, quand elles existent, doivent se rencontrer aussi bien dans la néphrite parenchymateuse que dans la néphrite interstitielle ; en effet, l'urémie est la terminaison habituelle de ces deux affections ; or, puisque ce sont les poisons urémiques qui causent ces altérations du foie, il est naturel qu'elles puissent se trouver aussi bien dans l'une que dans l'autre.

Ces lésions du foie sont donc trop inconstantes pour expliquer la surcoloration du sérum sanguin très fréquente dans la néphrite interstitielle, et, de plus, elles n'expliqueraient les différences de cholémie observées dans les deux variétés de néphrite ; mais il est possible

qu'un trouble fonctionnel du foie rende compte de la résorption des pigments biliaires. Sur ce point, nous ne pouvons être pleinement affirmatif, mais il est permis de supposer que certains troubles, entraînant la polycholie, soient produits au cours d'une néphrite interstitielle et que l'ictère acholurique soit sous la dépendance de ce trouble hépatique.

Théorie rénale. — La théorie de l'imperméabilité rénale, causant la rétention des pigments biliaires normaux du sérum, est plus satisfaisante, théoriquement au moins. En effet, dans la néphrite parenchymateuse, la perméabilité rénale est conservée, normale ou même exagérée ; ce fait ressort des expériences de M. Bard et de M. Bernard ; dans ce cas, la coloration du sérum est normale. Dans la néphrite interstitielle, cette même perméabilité du rein n'existe plus ou du moins est diminuée : le sérum est alors hypercoloré.

L'hypercoloration peut alors s'expliquer de la manière suivante : le rein ne laissant plus passer les pigments biliaires contenus normalement dans le sérum, ceux-ci finissent par s'y accumuler. Dans ces conditions, l'ictère n'a plus une origine hépatique, mais bien une origine rénale.

Un fait vient donner un certain poids à cette hypothèse. Nous savons qu'il existe des rapports étroits entre les pigments du sérum et ceux de l'urine ; chez les cholémiques, en effet, quand le rein n'est pas malade, on peut remarquer une hypercoloration du sérum et de l'urine, mais, quand la perméabilité rénale est abolie,

comme dans la néphrite interstitielle, les urines sont pâles, *leucosuriques* et il est vraisemblable de supposer que ce caractère n'est pas seulement dû à leur plus grande quantité, mais à la rétention des pigments du sérum.

L'imperméabilité rénale pourrait donc produire la cholémie. L'expérimentation, elle aussi, semble plaider en faveur de cette manière de voir. MM. Gilbert et Herscher ont réalisé l'hypercoloration du sérum en faisant la ligature des uretères chez deux chiens. L'émonctoire rénal étant supprimé, l'hypercoloration est apparue. Vingt-quatre heures après l'opération, le sérum des deux animaux, qui était à peine coloré primitivement, présentait une teinte jaune assez foncée, produisait un effacement de la partie droite du spectre et donnait une réaction de Gmelin positive. Ce sérum avait donc tous les caractères de celui observé chez les malades atteints de néphrite interstitielle.

On pourra objecter à cette expérimentation que la ligature des uretères, entraînant la suppression de la fonction rénale, peut produire, au bout de vingt-quatre heures, une intoxication urémique et, par suite, entraîner des lésions hépatiques ou un trouble fonctionnel du foie. Cela est vrai, aussi ne pouvons-nous nous baser sur cette expérimentation pour trancher la question, bien qu'elle apporte déjà quelques renseignements précieux.

Ce qui pourrait nous permettre d'affirmer l'origine rénale de cet ictère, ce serait l'absence d'urobiline dans l'urine. En effet, la suppression de la fonction urobilinique du rein entraînerait l'accumulation des pigments dans le sérum, ceux-ci n'étant plus transformés en urobiline

Or, les urines, que nous avons examinées au point de vue de la quantité d'urobiline, nous ont donné des résultats variables ; de même pour les expériences antérieures poursuivies par MM. Gilbert et Herscher.

Cependant, nous avons pu remarquer que la quantité d'urobiline trouvée dans les urines des néphritiques interstitiels n'est pas toujours proportionnelle à la cholémie et nous avons pu voir des cholémies relativement intenses, accompagnées d'une urobilinurie moyenne. Aussi serions-nous porté à penser qu'il y a rétention partielle des pigments biliaires.

L'expérimentation, nous l'avons vu, est incapable de trancher la question ; d'un autre côté, les faits cliniques, tout en faisant pencher du côté de la théorie rénale, laissent quelques points obscurs et ne sont pas à l'abri de toute critique. La question n'est donc pas encore jugée et peut-être faudrait-il se rattacher à l'idée d'une théorie mixte, admettant en partie l'origine hépatique et en partie l'origine rénale de l'ictère acholurique dans la néphrite interstitielle.

Un autre point reste à élucider : c'est l'explication de *l'ictère pâle*, dont nous avons reconnu la grande valeur diagnostique. La néphrite interstitielle est une maladie essentiellement chronique ; l'ictère acholurique, qui dépend d'elle, s'accuse avec les progrès de la maladie et la teinte jaune pâle s'observe surtout dans les cas très avancés. C'est qu'alors à la cholémie s'est jointe de l'anémie dont nous allons reconnaître l'importance, Ce fait découle des observations I et II qui nous ont été

communiquées par MM. Gilbert et Herscher, et de l'observation de MM. Labbé et Salomon (1). Quelle est la cause de cette anémie ? Très probablement deux facteurs la déterminent : le régime lacté souvent insuffisant et l'intoxication urémique. Il n'est pas douteux que le régime lacté prolongé ait une action anémiant sur l'organisme, provoquant de l'hypotonie du sang et que l'urémie cause certains troubles des éléments figurés. Nous savons que l'urine des urémiques est hypotoxique, tandis que nous trouvons une hypertoxie de leur sérum ; le filtre rénal ne laissant plus passer les poisons urémiques, ceux-ci passent dans le torrent circulatoire où ils déterminent des altérations hématiques, qui contribuent à la formation de nouveaux poisons. Cette anémie est bien sous la dépendance de la perméabilité rénale, puisque dans l'anémie pernicieuse progressive, qui résulte d'une auto-intoxication gravidique, les désordres sont peu graves, tant que les reins restent intacts. Peut-être pourrait-on aussi accuser les sels biliaires qui sont détruits à leur arrivée dans le sang, et les pigments biliaires, qui sont en plus forte proportion, ne sont-ils pas non plus indifférents dans la production d'anémie au cours de la néphrite interstitielle.

L'ictère pâle semble donc dû à ce mélange de cholémie et d'anémie, cette teinte pouvant présenter des degrés variés suivant que la cholémie l'emporte sur l'anémie ou *vice versa*. MM. Gilbert et Herscher ont

1. — LABBÉ ET SALOMON. — Anémie pernicieuse progressive et néphrite chronique. *Soc. méd. des Hôp* Séance du 29 janvier 1904.

bien voulu nous communiquer deux observations, avec examens du sang, nous prions le lecteur de bien vouloir s'y reporter.

Il est un point aussi que nous n'allons qu'effleurer, où nous voudrions faire entrevoir le rôle que jouent les pigments biliaires retenus dans le sérum : c'est l'explication des hémorrhagies, fréquentes dans la néphrite interstitielle. Jusqu'à maintenant, on en a cherché la cause du côté de l'hypertension artérielle, de l'intoxication urémique et des lésions vasculaires d'endopériartérite ; mais ces épistaxis répétées ne sont-elles pas sous la dépendance, partielle tout au moins, de la cholestémie, dont le rôle hémorrhagipare n'est certainement pas niable ?

OBSERVATIONS

Observation I.

(Communiquée par MM. GILBERT ET HERSCHER). *Néphrite interstitielle avec ictère acholurique et anémie. Ictère pâle. Un peu d'urobiline dans l'urine.*

O...., 73 ans, ancien tailleur.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père mort d'un cancer de l'estomac. Femme morte probablement de tuberculose. Fils mort de tuberculose pulmonaire. Deux fils et une fille bien portants.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS: — Aurait eu de la tuberculose testiculaire qu'on aurait proposé d'opérer. Depuis plusieurs années, le malade s'affaiblit et maigrit ; il se plaint de maux de tête et d'essoufflement.

Examiné il y a un an et demi, il présentait tous les signes de la néphrite interstitielle. Polyurie : 3 litres, urine claire, renfermant très peu ou même pas d'albumine, suivant les jours.

Urohématine abondante. *Un peu d'urobiline. Pollakiurie*

nocturne. Le malade avait la sensation de doigt mort, de la cryesthésie, des secousses électriques dans les membres. Il avait aussi des bourdonnements d'oreilles et voyait des mouches volantes.

Signe de la temporale, qui est dure et sinueuse.

Appareil digestif. — Rien de particulier, si ce n'est de la constipation. Foie un peu gros et légèrement douloureux.

Appareil circulatoire. — Pas de bruit de galop. Pouls petit, rapide, à 96, hypotendu.

Bruit de souffle intense aux veines du cou.

Appareil respiratoire. — Un peu de dyspnée.

Ce qui domine cet état, c'est la *pâleur* du malade ou plutôt une *teinte jaune pâle* absolument semblable à celle du cancer, qui, ajoutée à l'amaigrissement, fait penser à un néoplasme latent.

En novembre 1902. — On lui fait un examen du sang; celui-ci s'écoule facilement, donnant un sérum abondant, assez coloré; un Gmelin net décèle la présence de pigments biliaires.

En juin 1903. — Nouvel examen.

Taux de bilirubine : 1 de bilirubine pour 20.000 de sérum.

N : 2.600.000.

R : 1 329.780.

G : 0,5.

B : 8.000.

L'examen du sang sec montre un globule rouge à noyau.

En novembre 1903. — Taux de bilirubine : 1 de bilirubine pour 21.800 de sérum.

N : 1.800.000.

R : 1.108.100.

G : 0,6.

B : 8.000.

Observation II

(Communiquée par MM. GILBERT ET HERSCHER. Recueillie par notre ami BEAUCHEF, externe de M. le professeur GILBERT).

Néphrite interstitielle avec ictère acholurique et anémie. — Teinte jaune pâle de la peau. Un peu d'urobiline dans l'urine.

Le nommé F..., 70 ans, peintre, entre le 10 novembre 1903, salle Lasègue, n° 32, à l'hôpital Broussais, dans le service de M. le professeur Gilbert.

Le malade était sorti de l'hôpital au mois de mai, où il avait été traité pour une néphrite interstitielle, depuis il a été très oppressé, tout travail lui est impossible.

En ce moment, *le faciès est jaune paille*, comme dans le cancer. Les temporales sont flexueuses. Le thorax est globuleux et la peau est mate,

Hernies ombilicale et inguinale.

Pas d'ascite, ni d'œdème de la paroi. Les membres inférieurs présentent un œdème blanc et dur, il garde l'empreinte du doigt. Légères varicés superficielles.

Aux membres supérieurs, déformation de la main gauche causée par un coup de fusil.

Tube digestif. — Dentition très mauvaise.

Pas de vomissements ; constipation ; pas d'hémorroïdes.

Foie. — Paraît gros, limite supérieure : mamelon ; inférieure : trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes.

Appareil circulatoire. — Artères pas très dures. Pouls régulier, tendu : 70.

La pointe du cœur bat en dehors du mamelon dans le

cinquième espace intercostal. Le premier bruit est sourd, le deuxième clangoreux. Bruit de galop à la base.

Souffle intense des vaisseaux du cou, indiquant de l'anémie.

Appareil respiratoire. — Dyspnée intense ; le malade est obligé de s'asseoir dans son lit. Pas de Cheyne-Stokes.

Thorax sonore par suite de l'emphysème, matité à la base droite. Râles sonores dans toute la poitrine et sous-crépitanants à droite.

Appareil urinaire. — Incontinence d'urine. Pollakiurie et polyurie. Beaucoup d'albumine. *Un peu d'urobiline.*

Système nerveux. — Le malade a des crampes dans le petit doigt. Sensation de doigt mort. Mouches volantes. Cryesthésie surtout dans le dos.

Etat général mauvais. Le malade a perdu ses forces et souffre de dyspnée, malgré un régime lacté sévère depuis sa sortie de l'hôpital.

Bilirubine. — 1/17. 700.

Examen du sang. — N : 2.325.000

R : 1.846.840

G : 0.79

B : 7.750

Observation III (personnelle).

Néphrite interstitielle avec ictère acholurique. Urobilinurie intense.

Le nommé Camille G... âgé de 26 ans, cocher, entre à l'hôpital de Lariboisière le 16 octobre 1903, salle Bouley, n° 32 dans le service du D^r Landrieux.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Rien à noter, il n'y a pas eu de néphrites dans la famille. Père mort à 55 ans de bronchite ; mère âgée de 58 ans, assez bien portante. Deux frères et deux sœurs, tous bien portants.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — A eu la rougeole à 10 ans. Quelques épistaxis de croissance ; il est né en Suisse et habite la France depuis 3 ans.

DÉBUT. — Il entre le 16 octobre avec une pleurésie gauche ; ses urines analysées contiennent de l'albumine ; le malade avoue qu'il fréquentait la consultation de Lariboisière, à cause de cette albumine, et qu'on l'avait mis au régime lacté. Cette albumine daterait, dit-il, de juillet 1901.

A ce moment, il accusait des douleurs dans les lombes et présentait des signes certains de néphrite : maux de tête, quelques crampes, de la pollakiurie, et une violente douleur épigastrique, mais il n'avait ni œdème, ni cryesthésie, ni troubles visuels. Il se plaignait aussi d'un point de côté au niveau de l'hypochondre gauche, et avait un peu de congestion pulmonaire. Peu d'excès alcooliques.

Etat actuel. — Examen du 12 décembre 1903. C'est un malade de 26 ans, cocher, de bonne taille, peu musclé. Son visage est pâle, peu coloré, il a un peu la teinte bilieuse, les conjonctives sont indemnes. Les cheveux sont noirs, la peau assez fine : pas de taches jaunes brun, pas de nævi pigmentaires.

Thorax. — Pas de traces de prurit, la peau est légèrement pigmentée. Système pileux assez développé. Le malade raconte qu'il a souvent le phénomène de *la chair de poule*.

Abdomen. — Normal présentement ; il a eu à son entrée un œdème énorme du ventre.

Appareil circulatoire. — Artères non flexueuses. Bruits du cœur normaux, mais rapides. Température 37°, 2. Pouls 112, donc accélération du pouls.

Appareil respiratoire. — Point de pleurésie à gauche et à la base du poumon. Pas d'hémoptysies.

Tube digestif. — Le foie déborde un peu les fausses côtes.

Appareil urinaire. — Pollakiurie marquée, il urine à peu près toutes les heures. Régime lacté absolu. Il urine deux litres, souvent plus.

Sucre : 0. Albumine : 1 gr. 50. *Urobiline* : beaucoup.

Système nerveux. — Pas d'éthylisme, quelques maux de tête, cryesthésie marquée, pas de doigt mort, plus de crampes, quelques mouches volantes.

Etat général. — Amaigrissement énorme.

EXAMEN DU SÉRUM. — 1 de bilirubine pour 24.600 de sérum.

Observation IV (personnelle).

Néphrite interstitielle avec ictère acholurique.

Absence d'urobiline.

Georges M..., 52 ans, commissionnaire, entré le 18 octobre 1903, dans le service du Dr Landrieux, à Lariboisière, salle Bouley, n° 11.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Rien d'intéressant. Il a eu deux frères et deux sœurs, un frère et une sœur sont morts dans l'enfance.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Le malade raconte d'une façon confuse qu'il a eu un érysipèle à 40 ans. A 23 ans, a été soigné par Ricord pour syphilis, puis a eu la blennorrhagie et une cys-

tite à 32 ans, à ce moment, il était garçon de café et faisait des excès d'alcool, « 3 cuvées par jour » suivant son expression. Il a eu des épistaxis, des varices et des ulcères.

DÉBUT. — A son arrivée à l'hôpital, on note : vue trouble, céphalalgie, crampes dans les mollets, de la pollakiurie depuis 20 ans, un œdème assez considérable des jambes, du ventre et des bras, le doigt mort, de la cryesthésie, de la douleur épigastrique, enfin une albuminurie notable.

ÉTAT ACTUEL. — Le 16 décembre, nous examinons le malade ; c'est un homme de 52 ans, assez bien musclé, au visage coloré ; sa barbe est grisonnante, le crâne chauve, les temporales sont flexueuses. Il raconte avoir eu des poussées de jaunisse, quand il buvait.

Thorax. — Prurit marqué, pas de nævi pigmentaires, face dorsale des mains très pigmentée, *chair de poule intense*, cryesthésie.

Appareil urinaire. — Pollakiurie très marquée. Polyurie : plus de 2 litres. Les urines sont claires, contenant 0 gr. 50 d'albumine et *pas d'urobiline*.

Appareil circulatoire. — Artères dures et flexueuses. Bruits du cœur bien frappés. Pouls 80. Température 36°,3.

Appareil respiratoire. — Un peu d'emphysème.

Appareil digestif. — Bon appétit. Foie un peu diminué de volume.

Système nerveux. — Ethylisme. Céphalalgie presque continue, cryesthésie. Troubles de la vue, doigt mort, crampes encore fréquentes. Il a toujours les pieds et les genoux froids.

Sérum. — Lactescent, 1 de bilirubine pour 25.700 de sérum.

Observation V (personnelle).

*Asysto-urémie par néphrite interstitielle et myocardite.
Ictère acholurique. Urines rares renfermant un peu d'urobiline.*

Le nommé S..., 65 ans, journalier, entre le 19 décembre 1903, salle Lasègue, n° 11, dans le service du professeur Gilbert.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Il affirme n'avoir jamais été malade. Il a eu deux fils, dont l'un est mort de la variole.

DÉBUT DE LA MALADIE. — Il y a deux ans, il a eu de fréquentes crises de dyspnée, se renouvelant tous les trois jours. Il a toujours été oppressé et se plaint de palpitations depuis sa jeunesse. Depuis un an, dyspnée continuelle. Il est déjà venu à Broussais du 16 octobre au 13 décembre ; à son retour chez lui, il crache le sang et il rentre à l'hôpital le 19 décembre.

ÉTAT ACTUEL, 24 décembre 1903. — Face cyanosée, ainsi que les oreilles ; visage parsemé de varicosités ; léger œdème des jambes et des pieds, surtout à droite.

On remarque aussi de l'ichtyose du tiers inférieur de cette jambe droite. Mains cyanosées, surtout au niveau des articulations. La peau est assez pigmentée. Pas de nœvi pigmentaires, ni prurit, ni chair de poule.

Appareil circulatoire. — Pouls inégal et irrégulier : 84-92. Pouls veineux et battements des jugulaires. Arythmie. Hémorrhoides, surtout dans les périodes de chaleur. T. 37°,3.

Appareil respiratoire. — Dyspnée intense, rythme de Cheyne-Stokes, pas de signes pulmonaires. Le malade ne peut parler tellement il est oppressé.

Foie augmenté de volume. Sa limite supérieure au niveau du quatrième espace et sa limite inférieure à quatre travers de doigt du bord des fausses côtes.

Appareil urinaire. — Urines rouges, peu abondantes: 600 gr albumine: 3 grammes, *un peu d'urobiline*. Pas de pollakiurie.

Saignée le 21 décembre qui augmente la diurèse.

EXAMEN DU SÉRUM. — 1 de bilirubine pour 9.200 de sérum.

Observation VI (personnelle).

*Néphrite interstitielle avec ictère acholurique.
Beaucoup de nævi pigmentaires. Pas d'urobiline.*

Eugène B..., 60 ans, journalier, entre le 14 janvier 1904, à l'hôpital Saint-Antoine, salle Aran, lit n° 6, dans le service du Dr Jacquet.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Mère morte à 84 ans, un frère et une sœur, ayant dépassé la soixantaine, bien portants. Pas de néphrites dans sa famille.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Pas de fièvres éruptives, n'a jamais été malade, étant jeune. Il y a 3 ans, a été soigné pendant un mois à Laënnec, pour œdème des membres inférieurs. Depuis 2 ans, il a eu quelques signes de brightisme: doigt mort, fourmillement, crampes dans les mollets, épistaxis légères et matutinales, démangeaisons dans les jambes.

ÉTAT ACTUEL. 20 janvier 1904. — Le visage présente une teinte jaune pâle, œdème des paupières. Il a les cheveux noirs, la peau est légèrement pigmentée. *Il présente aussi un grand nombre de nævi pigmentaires sur les épaules, le cou et même sur la figure.*

La face dorsale des mains et des poignets est très pigmentée. Actuellement on constate un œdème des membres inférieurs et des bourses.

Appareil urinaire. — Pollakiurie : trois ou quatre fois par nuit. Polyurie : 4 litres et demi. Les urines sont claires, chargées de chlorures 7 gr. 10. On ne constate ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

Appareil circulatoire. — Les artères sont un peu dures. Pas de souffle cardiaque.

Rien à noter au foie, ni dans l'appareil respiratoire.

Ce malade a bu beaucoup jusqu'à l'âge de 57 ans, en moyenne 3 à 4 litres de vin par jour, cependant il ne présente pas de signes nets d'éthylisme.

État général assez bon.

EXAMEN DU SÉRUM. — 1.35.000.

Observation VII (*personnelle*).

Néphrite interstitielle avec ictère acholurique. Ephélides sur le visage. Traces d'urobiline.

Mme Marie G..., âgée de 46 ans, ménagère, entre le 4 avril 1903, à l'hôpital Broussais, salle Cazalis, n° 11, dans le service du professeur Gilbert.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Mère morte d'une maladie de cœur ; ils étaient 14 enfants, restent l'aîné et la dernière, qui est notre malade. Les enfants sont tous morts dans le bas âge.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Varicelle à 8 ans. Anémie à 20 ans. Abscesses et écoulements d'oreilles à 22 ans. Fibrome utérin à 35 ans, opéré à Saint-Louis. Coxalgie traitée à Cochinchine et

à Necker vers l'âge de 40 ans. Depuis maux d'estomac traités à Boucicaut. Etat général faible.

DÉBUT. — Sort de Boucicaut pour entrer à Broussais. Depuis quelques années, le malade se plaint de troubles de la vue, de crampes dans les mollets et d'engourdissements dans les jambes, de maux de tête fréquents : c'est une céphalgie sus-orbitaire. Pollakiurie nocturne.

ETAT ACTUEL, 29 janvier 1904. — Femme de taille moyenne, au teint pâle, aux paupières bouffies. *Son visage est rempli d'éphélides et de taches jaunâtres*, qu'elle porte aussi sur le corps. Elle a un teint bilieux pâle. Quelques nævi pigmentaires et une chair de poule très marquée. Elle se plaint de démangeaisons, de bourdonnements d'oreilles. Elle a quelquefois le doigt mort.

Appareil urinaire. — Pollakiurie : quatre, cinq fois par nuit. Polyurie : 2 litres. Les urines sont pâles contenant des traces d'albumine, *des traces d'urobiline* et donnant la réaction de l'urohématine.

Appareil circulatoire. — Artères dures, temporales flexueuses. Pouls : 84, pas d'hémoptysies.

Appareil respiratoire. — Un peu de dyspnée.

Système nerveux. — Céphalalgie tenace, troubles de la vue, cryesthésie marquée.

Etat général assez bon.

EXAMEN DU SÉRUM. — Sérum lactescent.

Gmelin positif, 1/20.000.

Observation VIII (personnelle).

*Néphrite interstitielle. Ictère acholurique.
Urobilinurie moyenne.*

Mme Alphonsine L... 46 ans, blanchisseuse, entre le 15 juillet 1903, à l'hôpital Broussais, salle Cazalis, n° 20, dans le service du professeur Gilbert.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Père mort à 72 ans d'une affection cardiaque, deux sœurs biens portantes.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Rhumatisme articulaire à 20 ans, soigné à Saint-Antoine pendant 6 mois. Une fausse couche à 8 mois et demi avec hydramnios. La malade raconte qu'elle buvait beaucoup de café. Le 19 février 1903, elle tombe frappée d'hémiplégie ; elle est soignée à Saint-Antoine. Elle a eu en outre une pleurésie à 29 ans et une fluxion de poitrine à 30.

HISTOIRE DE LA MALADIE, 1^{er} février 1904. — Cette malade a un visage pâle, peu coloré ; dans sa jeunesse, elle avait, dit-elle, la figure très rouge. Actuellement elle a la teinte légèrement bilieuse ; les temporales sont dures et sinueuses. Elle se plaint de bourdonnements d'oreilles, de faiblesse de la vue, d'une céphalalgie frontale intense qui la force à prendre de l'antipyrine. Elle est très sensible au froid, mais elle n'a ni démangeaisons, ni crampes, ni œdème.

Sa peau est assez pigmentée, sa circulation se fait mal. Le phénomène de la chair de poule est très visible.

Appareil urinaire. — Pollakiurie : 3 fois la nuit. Polyurie, 2 litres. Les urines sont pâles, moussant légèrement ; elles contiennent une assez grande quantité d'urobiline, et des traces d'albumine. Beaucoup d'urohématine.

Appareil circulatoire. — Artères dures. P : 60. État général assez bon.

Sérum très lactescent, 1^{de} de bilirubine pour 20.000 de sérum.

Observation IX (personnelle).

Néphrite interstitielle avec ictère acholurique. Traces très légères d'urobiline.

Gustave P..., 53 ans, carrossier; entré le 4 décembre 1896, salle Parrot, n° 10, hôpital Broussais, service du professeur Gilbert.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Mère vivante, 74 ans, paralysée. Père mort poitrinaire, 5 frères et sœurs morts, de la même cause, 1 frère vivant bien portant. 2 sœurs vivantes, diabétiques et cardiaques.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Rougeole à 6 ans. Fièvre typhoïde à 24 ans, a eu la varicelle en 1870. Bien portant jusqu'en 1890, à ce moment, par suite d'une contrariété, il perd connaissance. En 1892, entre à la Charité pour son cœur; il y reste jusqu'en 1895, on lui fait prendre de la digitale pendant longtemps. Il entre ensuite à la Pitié, puis à Broussais où il est placé. Il y est soigné pour le cœur et le diabète. En 1903, il fait une congestion *double pulmonaire*.

DÉBUT. — Mis au régime lacté pendant 27 mois, il avait assez d'albumine. Il avait aussi des crampes dans les mollets, surtout la nuit, une céphalalgie frontale continue, qu'il a encore. Œdème des jambes et des pieds depuis très longtemps et encore maintenant ; des vertiges.

Examiné le 2 février 1904, c'est un malade très gros, pesant 130 kilos, le visage est coloré, avec des varicosités, temporales flexueuses. La peau est assez pigmentée, présentant la chair de poule, quand on le découvre, il a des démangeaisons sur le thorax et des boutons. Il a toujours froid aux jambes et autour des reins.

Appareil urinaire. — Polyurie : 6 litres, Pollakiurie, il se relève jusqu'à 6 fois la nuit. Traces d'albumine, urohématine légère, *traces très légères d'urobiline*, sucre en très petite quantité.

Au cœur, souffle systolique d'insuffisance mitrale.

Sérum n° 8 : 1/17.800.

Observation X (personnelle).

Néphrite interstitielle avec ictère acholurique. Pas d'urobiline.

Le nommé Jean Th..., 64 ans, courtier, entre pour une attaque goutteuse le 10 décembre 1901, à l'hôpital Broussais, salle Parrot, n° 5, dans le service du professeur GILBERT.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Pas de maladies dans l'enfance, bronchite aiguë à 50 ans, hernie à la suite de chute à 55 ans. Etant jeune, le malade a eu de fréquentes épistaxis de croissance ; il dit aussi avoir bu pas mal de vin. En 1901, goutte.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Au mois d'octobre 1903, on analyse ses urines qui contiennent de l'albumine.

A ce moment, il présente des signes de néphrite interstitielle, qu'il a encore : céphalalgie tenace, troubles de la vue, (depuis 2 ans, le malade voit des points noirs). Pollakiurie nocturne, œdème de tout le membre inférieur en 1901, bourdonne

ments d'oreilles très intenses (on lui a fait des injections qui ne les ont pas calmés), il a encore maintenant la phalange du doigt morte, anesthésie marquée et chair de poule visible.

ETAT ACTUEL, 2 février 1904. — Visage assez coloré où on remarque portant un ictère léger. Peau des mains assez pigmentée. Pas de nœvi pigmentaires.

Appareil urinaire. — Pollakiurie, 5 6 fois par nuit. Polyurie, 2 litres. L'urine est très pâle donnant peu la réaction de l'urohématine, albumine, 25 centigrammes. *Pas d'urobiline.*

Cryesthésie intense. Artères dures. P. 112.

EXAMEN DU SÉRUM. — 1 de bilirubine pour 23.350 de sérum.

CONCLUSIONS

Ainsi que l'ont montré MM. Gilbert et Herscher, il existe dans la néphrite interstitielle un ictère acholurique particulier, constituant ce qu'ils ont appelé l'ictère acholurique avec polyurie, par opposition avec les deux autres formes d'ictère acholurique qu'ils ont décrites : l'ictère acholurique avec diurèse normale et l'ictère acholurique avec urines raréfiées.

L'ictère acholurique n'est pas constant dans la néphrite interstitielle, car MM. Gilbert et Herscher l'ont vu manquer 5 fois sur 32 cas ; pour nous, nous l'avons constaté, dans toutes les observations de néphrite interstitielle que nous avons recueillies.

L'ictère acholurique de la néphrite interstitielle est caractérisé de la manière suivante :

α. — Le sérum renferme plus de pigments biliaires qu'à l'état normal ; le procédé de cholémimétrie de MM. Gilbert, Herscher et Posternak nous a permis

de déterminer que la teneur moyenne du sérum, en pigments biliaires est de $1/21.000$.

β. — La peau peut présenter les diverses manifestations que l'on observe d'ordinaire dans la cholémie, mais il est une modification cutanée spéciale à l'ictère acholurique de la néphrite interstitielle, c'est *l'ictère pâle* ressemblant à la teinte jaune paille du cancer.

γ. — Les urines sont plus abondantes que normalement : de 2500 à 5000 centimètres cubes, dans nos observations. Leur teneur en urobiline varie, l'urobilinurie est tantôt accusée, tantôt légère ; parfois, elle manque totalement.

La pathogénie de l'ictère acholurique ne saurait être rigoureusement précisée actuellement et peut être n'est-elle pas univoque.

Quand l'urobiline manque dans l'urine, on peut incriminer la rétention dans l'organisme des pigments biliaires contenus normalement dans le sérum ; le rein aurait alors perdu son pouvoir réducteur, il serait devenu imperméable aux pigments, l'ictère serait *d'origine rénale*.

Quand l'urobiline existe dans l'urine, on ne peut invoquer la perméabilité rénale, force est bien de supposer l'origine hépatique de cet ictère, soit par trouble fonctionnel, soit par altération du foie.

Il est vraisemblable de supposer que les deux facteurs peuvent intervenir et qu'une cholémie légère d'origine hépatique est susceptible de s'accroître par imperméabilité relative du rein.

L'ictère pâle trouve son explication dans la concomitance d'une cholémie légère ou moyenne et d'une anémie accusée.

La connaissance de l'ictère acholurique dans la néphrite interstitielle, surtout celle de l'ictère pâle, n'est pas sans importance diagnostique et peut permettre de ne pas prendre pour un cancéreux un néphritique interstitiel.

Vu : le président de la thèse

GILBERT

Vu : le Doyen de la Faculté.

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-recteur de l'Académie de Paris

LIARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHARD ET MORFAUX. — Urobilinurie et perméabilité rénale. *Soc. de Biologie*, 28 janvier 1899.
- AJELLO (G.) ET SOLARO (H.). — Variations de quelques-uns des principes de l'urine dans la cirrhose du foie, sous l'influence de l'alimentation. *Il Morgagni*, janvier et février 1893.
- AUBIN. — Sur la nature de l'ictère hémaphéique. *Thèse*, Paris, 1903.
- BERNARD (L.). — De la perméabilité rénale. Son rôle dans le affect. du rein. *XIII^e Congr. de méd. path. int.* 1900. Paris, 1901, 489-499.
- BERNHEIM. — Art. Ictère, in *Dict. encyclopédique*, 1889.
- BIENFAIT. — La perméabilité rénale. *Gaz. méd. belge*. Brux., 1901, 205-206.
- BOIX. — Etude clinique des ictères, in *Manuel de médecine de Debove et Achard*, t. VI, 1895.
- BORRÉL. — Ictère acholurique, *Thèse*, Paris, 1899.
- BRAULT. — Néphrites chroniques. In *Traité de médecine de Bouchard et Brissaud*, page 567.

- CAUSSADE. — Néphrites chroniques. In *Traité de médecine de Debove et Achard*, t. VI, 1895.
- CHABRIÉ. — Séméiologie des urines, in *Traité de pathologie générale de Bouchard*, tome V, 1902.
- CHASSEVANT. — Urobiline et urobilinurie. *Presse méd.*, 26 juin 1896.
- CHAUFFARD. — Maladies du foie, in *Traité de médecine de Charcot, Bouchard et Brissaud*, t. III, 1892 et t. V, 1902.
- Urobilinurie, in *Traité de médecine et thérapeutique de Brouardel et Gilbert*, t. V, 1898.
- Néphrite interstitielle, in *Traité de médecine de Brouardel et Gilbert*, t. V, 1898.
- CLAUDE. — Urémie. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, nov. 1902, page 1112.
- DANLOS. — Art. URINE, in *Dict. de méd. et de chirur. pratiques*.
- DEBOVE. — Néphrite parenchymateuse avec lactescence du sérum. *Gaz. des hôp. Paris*, 1902, LXXV, 81-84.
- DELAFOSSÉ. — L'analyse des urines. Paris, 1893.
- DENIGÈS. — Recherche sur l'urobiline. *Soc. de Biologie*, 20 mars 1897.
- DEROIDE. — Sur la présence de l'urobiline dans l'urine. *Echo méd. du Nord*, 16 janv. 1898.
- Recherche de l'urobiline dans les urines. *Soc. de Biologie*, 12 mars 1898.
- DIEULAFOY. — Maladies des reins, in *Manuel de Pathologie int.* t. II, 13^e éd., 1901.
- DUCHESNE. — Forme rénale de l'ictère acholurique simple. Thèse, Paris, 1901.

ENGEL ET MOITESSIER. — Traité élém. de chimie biologique, pathologique et chimique, Paris, 1897.

GAUTIER. — Chimie appliquée à la physiologie, à la pathologie et à l'hygiène, t. II, 1874.

— Cours de chimie, t. II, 1896.

GAUTRELET. — Technologie de l'urobiline. *Revue des maladies de la nutrition*, fév. 1896.

— Spectroscopie critique des pigments urinaires normaux. Paris, 1900.

GERHARDT. — Hydrobilirubine et ictère. *Inaug. dissert. Berlin*, 1890.

— Ueber Urobilin. *Zeit. f. Klin. med.* T. XXXII, 1897.

GILBERT. — Séméiologie du sang. In *Traité de path. gén. de Bouchard*, t. IV, 1897.

— In *Traité de médecine de Charcot, Bouchard et Briesaud*.

GILBERT ET FOURNIER. — Maladies du foie. *Traité de méd. Brouardel et Gilbert*, t. V.

GILBERT, CASTAIGNE ET LEREBoullet. — De l'ictère familial; contribution à l'étude de la diathèse biliaire. *Soc. méd. des hôp.*, 29 juillet 1900.

GILBERT ET HERSCHER. — Sur la diminution de coloration du sérum sanguin. *Soc. de biol.* 23 nov. 1901.

— Surcoloration du sérum dans la néphrite interstitielle et dans la ligature expérimentale des uretères. Cholémie et ictère d'origine rénale. *Soc. de biol.*, 12 avril 1902.

— Origine rénale de l'urobiline. *Soc. de biol.*, 28 juin 1902.

— Sur les moyens de défense de l'organisme dans la cholémie. *Soc. de biol.*, 19 juillet 1902.

— L'urobilinurie. *Presse méd.*, sept. 1902.

- L'ictère hémaphéique. *Presse méd.*, 27 déc. 1902.
 - Des nœvi artériels et capillaires dans les maladies de foie et des voies biliaires. *Soc. de biol.*, 6 fév. 1903.
 - Les ictères acholuriques. *Presse médicale*, n° 60, 29 juillet 1903.
- GILBERT, LEREBoullet ET HERSCHER. — Sur le degré de fréquence de la cholémie chez l'homme. *Soc. de biol.*, 22 juin 1901.
- GILBERT, HERSCHER ET POSTERNAK. — Sur la réaction de Gmelin dans les milieux albumineux. *Soc. de biol.*, 2 mai 1903.
- Sur la valeur de l'anneau bleu que produit dans certains sérums le réactif de Gmelin. *Soc. de biol.*, 9 mai 1903.
 - Sur un procédé de dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin (cholémimétrie). *Soc. de biol.* 12 déc. 1903.
- GILBERT ET LEREBoullet. — Contribution à l'étude de la famille biliaire ; des ictères acholuriques simples. *Soc. méd. des hôp.*, 2 mars 1900.
- De l'état des urines dans l'ictère acholurique. *Soc. de biol.*, 9 mars 1901.
 - Des hémorrhagies dans l'ictère acholurique simple. *Soc. méd. des hôp.*, 15 mars 1901.
 - Contribution à l'étude de l'ictère acholurique simple. *Soc. méd. des hôp.*, 17 mai 1901.
 - Forme rénale de l'ictère acholurique simple. *Soc. méd. des hôp.*, 21 juin 1901.
 - La cholémie simple familiale. *Sem. méd.*, 24 juill. 1901.
 - Les mélanodermies d'origine biliaire. *Soc. méd. des hôp.*, 2 mai 1902.

- L'urobiline dans la cholémie simple familiale. *Soc. méd. des hôp.*, 26 juillet 1902.
- GOMBAULT. — Cachexie cancéreuse. In *Traité de méd. Brouardel et Gilbert*, t. III, p. 412, 1897.
- GRIMM. — Sur l'urobiline dans l'urine. *Arch. pathol. anat.* CXXXII, p. 2.
- GUBLER. — Act. albuminurie. In *Dict. encycl. des sc. méd.*
- HALLÉ. — Sémeiologie des urines. In *Path. génér. de Bouchard*, t. V.
- HANOT ET GILBERT. — Etude sur les maladies du foie. Paris, 1898.
- HAYEM. — Recherches cliniques sur l'urobilinurie. *Soc. méd. des hôp.*, 22 juillet 1887.
- Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris, 1887.
- Leçons cliniques sur les maladies du sang recueillies par Parmentier et Bensaude. Paris, 1900.
- HERSCHER. — Origine rénale de l'urobiline. Thèse Paris, 1902.
- JACCOUD. — Cliniques méd. de la Pitié, 1885-1886, page 291.
- Art. CANCER ET CACHEXIE, in *Dict. de méd. et de chir. pratiques*.
- JOLLES. — Recherches de l'urobiline dans les urines. *Arch. f. ges. Phys.*, LXI, p. 11, 1895.
- KIENER ET ENGEL. — Ictère et urobilinurie. *Gaz. hebdom. des sc. méd.*, de Montpellier, 1887, n° 34.
- Conditions pathogéniques de l'ictère et de ses rapports avec l'urobilinurie. *Archiv. de physiol. normale et patholog.*, t. XX, n° 6, p. 198.
- *Soc. de biologie*, 6 octobre 1888.
- LABADIE-LAGRAVE. — Urologie clinique et maladies des reins. Paris, 1888.
- LECORCHÉ. — Traité des mal. des reins et des alt. pathol. de l'urine. Paris, 1873, p. 15 et 131.
- LENOBLE. — Caractères sémeiolog. du caillot et du sérum. Thèse Paris, 1898.
- P. LEREBoullet. — Les cirrhoses biliaires. Thèse Paris, 1902.
- LÉTIENNE. — De la bile à l'état normal et pathologique. Thèse Paris, 1891.
- Examen clinique des urines, in *Manuel de méd. de Debove et Achard*.

- LIEBERMEISTER. — Zur Pathogenese des Icterus, *Deutsche med. Wochenschrift*, n° 16, 20 avril 1893.
- MYA. — Pathogénie de l'urobilinurie. *Cong. méd. int.* 1890.
- Physiologie pathologique de l'ictère. *Arch. med. ital. fisch.* 1891.
- Urobilinurie dans l'ictère. *Rivistagener, ital. di clinica med.* n° 5, p. 106, 1891.
- Sur la question de l'urobilinurie. *Lo sperimentale*, t. X, p. 71, 1896.
- PARMENTIER. — Mal. du sang. In *Traité de méd. de Brouardel et Gilbert*, t. VI.
- PATELLA et ACCORIMBONI. — L'urobilinurie dans l'ictère. *Arch. ital. clin. méd.* 1891.
- RIVA. — Urobilinurie, *Lo Sperimentale*. p. 1, 1896.
- J. SIMON. — Art. ICTÈRE et FOIE. In *Dict. de méd. et chir. pratiques*.
- THUDICHUM. — De l'urochrome, matière colorante de l'urine, *The hart prize*, Essai, 1863.
- TISSIER. — Essai sur la patholog. de la séc. biliaire. *Thèse* Paris, 1889.
- De l'urobilinurie. *Gaz. des hôp.* 11 juillet 1891.
- WURTZ. — Art. URINES, in *Dict. de chimie pure et appliquée*, t. III, p. 486, 1878.